

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3619030 A1

⑳ Aktenzeichen: P 36 19 030.8
㉑ Anmeldetag: 6. 8. 88
㉒ Offenlegungstag: 10. 12. 87

⑥ Int. Cl. 4:
A61 K 31/495

A 61 K 7/40
A 01 N 43/90
C 07 D 471/04
// (C07D 471/04,
217:02) C07D 241:08

DE 3619030 A1

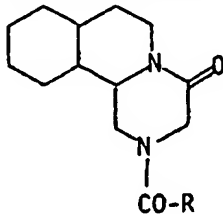
Behördeneigentum

㉗ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉘ Erfinder:
Andrews, Peter, Dr., 5600 Wuppertal, DE; Voegel,
Herbert, Dr., 5090 Leverkusen, DE

⑥4 Topisch anwendbare Zubereitungen

Die Erfindung betrifft topisch anwendbare Zubereitungen,
die als Wirkstoff Verbindungen der Formel I



(I)

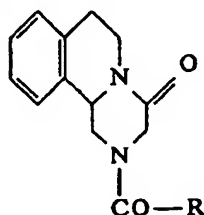
enthalten, worin COR die in der Beschreibung angegebene
Bedeutung hat, oder die physiologisch unbedenklichen Sal-
ze, quartären Ammoniumsalze oder optischen Antipoden
dieser Verbindungen, insbesondere aber Praziquantel ent-
halten, und deren Verwendung zur Vermeidung des Ein- und
Durchdringens von Zerkarien in oder durch die Haut von
Lebewesen.

DE 3619030 A1

36 19 030

Patentansprüche

1. Topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin COR einen Acylrest mit bis zu 26 C-Atomen bedeutet, in dem, falls R einen Phenylrest bedeutet, dieser Rest substituiert ist, oder die physiologisch unbedenklichen Salze, quartären Ammoniumsalze oder optischen Antipoden dieser Verbindungen.

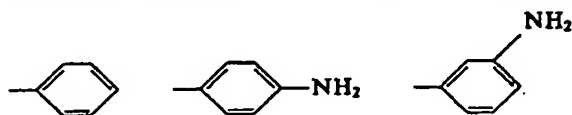
2. Topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

- 2-Cyclohexylcarbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(2-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Aminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Aminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Formylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Formylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Nitrobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin und
- 2-(Nicotinyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin.

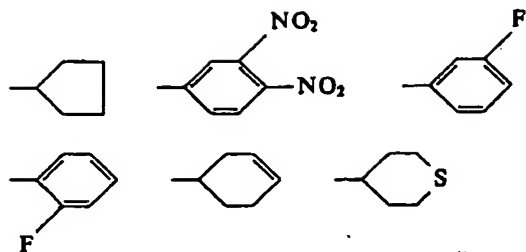
3. Topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

- 2-Acetyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Propionyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(Thienyl-2-mercaptoacetyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Acetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Acetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Methoxyacetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Methoxyacetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(Thienyl-2-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Furyl-2-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Picolinoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Nicotinoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Tetrahydropyranyl-4-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Cyclopropyl-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Cyclobutyl-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Cyclopentyl-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Cycloheptyl-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-Cyclooctyl-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Chlorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Chlorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(3-Hydroxybenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Hydroxybenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Methylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
- 2-(4-Dimethylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin.

4. Topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Rest R



36 19 030



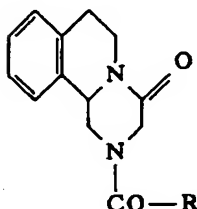
5. Topisch anwendbare Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,05 bis 20 Gew.-% Wirkstoff enthalten.

6. Topisch anwendbare Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 5 Gew.-% Wirkstoff enthalten.

7. Topisch anwendbare Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Form von Lösungen, Sprays, Lotionen, Gelen, Salben oder Stiften.

8. Verwendung von topisch anwendbaren Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Verhinderung des Ein- und Durchdringens von Zerkarien in und durch die menschliche oder tierische Haut.

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

worin COR einen Acylrest mit bis zu 26 C-Atomen bedeutet, in welchem, falls R einen Phenylrest bedeutet, dieser Rest substituiert ist,

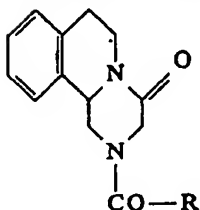
sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, quartären Ammoniumsalzen oder optischen Antipoden, zur Herstellung topisch anwendbarer Zubereitungen, die auf die menschliche oder tierische Haut aufgetragen werden und das Ein- und Durchdringen von Zerkarien vermeiden.

10. Verfahren zur Herstellung der topisch anwendbaren Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1–40 Gew.-% eines wasserlöslichen Gel- oder Lack-bildenden Polymers in 40–98 Gew.-% eines organischen, wassermischbaren Lösungsmittels, in dem sich das Polymer nicht löst und das schneller verdunstet als Wasser, suspendiert und anschließend 0,05–20 Gew.-% eines Wirkstoffs der Formel I gemäß Anspruch 1 und gegebenenfalls 0,1 – 10 Gew.-% weiterer Additiva in der so erhaltenen Suspension suspendiert oder löst, die Suspension zur Anwendung im etwa gleichen Verhältnis mit Wasser verdünnt, die verdünnte Suspension auf das gegen Zerkarienbefall zu schützende Lebewesen aufträgt und unter Verdunstung des Lösungsmittels und Ausbildung eines Gels und/oder Films auf trocknen läßt.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die unverdünnte Suspension auf das gegen Zerkarienbefall zu schützende Lebewesen aufträgt und die Suspension unter Verdunstung des Lösungsmittels und Ausbildung eines Gels und/oder Films auf trocknen läßt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft topisch anwendbare Zubereitungen, die als Wirkstoff Verbindungen der Formel I



(I)

enthalten,

worin COR einen Acylrest mit bis zu 26 C-Atomen bedeutet, in dem, falls R einen Phenylrest bedeutet, dieser Rest substituiert ist,

oder die physiologisch unbedenklichen Salze, quartären Ammoniumsalze oder optischen Antipoden dieser Verbindungen, insbesondere aber Praziquantel enthalten, und deren Verwendung zur Vermeidung des Ein- und

36 19 030

Durchdringens von Zerkarien in oder durch die Haut von Lebewesen.

Es ist bekannt, daß sich die Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung von tierischen und menschlichen Parasiten eignen (siehe z. B. DE-OS 23 62 539).

Die Verbindungen der Formel I wirken bevorzugt gegen Cestoden und Trematoden. Sie können gegebenenfalls gegen folgende Cestoden eingesetzt werden (geordnet nach Wirten):

1. Wiederkäuer:
Moniezia, Stilesia, Avitellina, Thysaniezia, Finnen von Taenia sp., Coenurus cerebralis, Echinococcus-Finnen;
2. Pferdeartige Tiere:
Anoplocephala;
3. Nager:
Hymenolepis (insbesondere H. nana und H. diminuta);
4. Geflügel:
Davainea, Raillietina, Hymenolepis;
5. Hundeartige und katzenartige Tiere:
Taenia (insbesondere T. hydatigena, T. pisiformis, T. taeniaeformis, T. ovis, T. serialis, T. cervi, T. multiceps), Dipylidium (insbesondere D. caninum), Echinococcus (insbesondere E. granulosus und E. multilocularis);
6. Mensch:
Taenia (insbesondere T. solium, T. saginata, T. serialis), Hymenolepis (insbesondere H. nana und H. diminuta), Drepanidotaenia, Dipylidium, Diplopylidium, Coenurus (insbesondere C. cerebralis), Diphylobothrium (insbesondere D. latum), Echinococcus-Finnen (insbesondere von E. granulosus und E. multilocularis).

Unter den human- und veterinärmedizinisch wichtigen Trematoden kommen in erster Linie solche der Familie der Schistosomidae, insbesondere der Gattung Schistosoma (Sch. mansoni, Sch. haematobium, Sch. japonicum) zur Bekämpfung in Betracht. Gegebenenfalls können ferner auch die Gattungen Fasciola, Dicrocoelium, Clonorchis, Opisthorchis, Paragonimus, Paramphistomum, Heterophyes, Metagonimus, Echinostoma, Fasciolopsis u. a. mit gutem Erfolg beeinflußt werden.

Die Verbindungen der Formel I können u. a. bei folgenden Wirts- und/oder Zwischenwirtsorganismen zur Bekämpfung von Cestoden bzw. Trematoden und/oder ihren Larven herangezogen werden: dem Menschen, den Affenarten, sowie den wichtigsten Haus- und Wildtieren, z. B. den verschiedenen Caniden, wie Hund, Fuchs; Feliden, wie Katze, Equiden, wie Pferd, Esel, Maultier, Cerviden, wie Reh-, Rot-, Damwild, Gamswild, Nager, Wiederkäuer, wie Rind, Schaf, Ziege, Vögel, wie Hühner, Enten, Schweine, Fische usw.

Als Biotop der beeinflussbaren Parasiten bzw. ihren Larven ist insbesondere der gastrointestinale Trakt, z. B. Magen, Darm, Bauchspeicheldrüse bzw. Gallengang zu nennen. Jedoch kommen auch verschiedene Organe (z. B. Leber, Niere, Lunge, Herz, Milz, Lymphknoten, Gehirn, Rückenmark oder Testes), Bauchhöhle, Bindegewebe, Muskulatur, Bauch-, Brust- oder Zwerchfell, Lunge und insbesondere das Blutgefäßsystem in Frage; so wirken die Verbindungen der Formel I bei guter Verträglichkeit z. B. auch gegen Schistosoma sp. im Blutgefäßsystem, Hymenolepis microstoma im Gallengang und T. hydatigena-Finnen in der Leber.

Es wurde nun gefunden, daß sich die Verbindungen der Formel I, wenn sie in Form topisch anwendbarer Zubereitungen auf die Haut von Lebewesen gebracht werden, das Ein- und Durchdringen von Zerkarien verhindern und so präventiv gegen Zerkariendermatitis und Schistosomiasis (Bilharziose) wirken.

Die Erfindung betrifft daher topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, die Verbindungen der allgemeinen Formel I



enthalten, worin COR einen Acylrest mit bis zu 26 C-Atomen bedeutet, in welchem, falls R einen Phenylrest bedeutet, dieser Rest substituiert ist, oder die physiologisch unbedenklichen Salze, quartären Ammoniumsalze oder optischen Antipoden dieser Verbindungen.

Bevorzugt betrifft die Erfindung topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus
 2-Cyclohexylcarbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(2-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Fluorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Aminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Aminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Formylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin

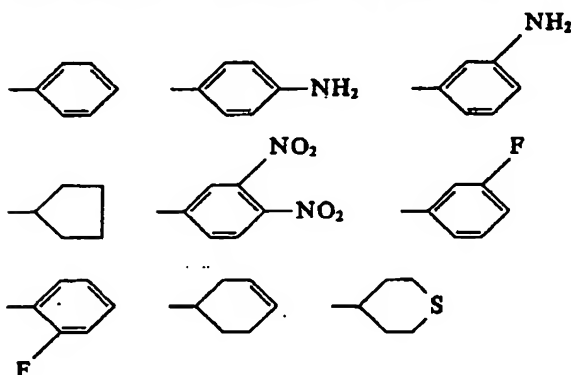
36 19 030

2-(4-Formylaminobenzoyl)-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Nitrobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin und
 2-(Nicotinoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin.

Besonders bevorzugt sind topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

2-Acetyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Propionyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(Thienyl-2-mercaptoacetyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Acetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Acetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Methoxyacetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Methoxyacetylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(Thienyl-2-carbonyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Furyl-2-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Picolinoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Nicotinoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Tetrahydropyran-4-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Cyclopropyl-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Cyclobutyl-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Cyclopentyl-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Cycloheptyl-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-Cyclooctyl-carbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Chlorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Chlorbenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(3-Hydroxybenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Methylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin
 2-(4-Dimethylaminobenzoyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin

Weiterhin bevorzugt sind topisch anwendbare Zubereitungen, insbesondere gegen Zerkarien von Schistosomen, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Rest R



und Stereoisomere.

Die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen enthalten 0,05 bis 20 Gew.-% Wirkstoff.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen 0,1 bis 5 Gew.-% Wirkstoff.

Zu den topischen Zubereitungen der Erfindung gehören Lösungen, Sprays, Lotionen, Gele, Salben, Pasten, Suspensionen, Emulsionen, Schäume und Stifte, die den Wirkstoff der Formel I, gegebenenfalls auch mehrere Wirkstoffe, enthalten.

Die topische Applikation der vorliegenden Formel I erfolgt auch in Form von Cremes, Suspensionen, Pudern, Pudersprays, Pflastern, Sprühpflastern und gesteuerten Abgabesystemen. In diesen Zubereitungen können die Wirkstoffe in gelöster oder suspendierter Form enthalten sein.

Salben enthalten als Grundlage Kohlenwasserstoffgele, Lipogele, Absorptionsgrundlagen, W/O-Salbengrundlagen, Mischemulsionen oder Polyethylenglykole.

Cremes enthalten O/W-Grundlagen.

Pasten enthalten neben einer Salben- oder Cremegrundlage hohe Anteile pulverförmiger Bestandteile wie Zinkoxid, Talk, Stärke oder Titandioxid.

Gele enthalten Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol, Isopropanol oder Propylenglykol und werden unter Verwendung von Gelbildnern wie Celluloseethern, Alginaten, Polyacrylaten, Bentonit, Gelatine, Tragant, Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylalkohol hergestellt. Auch die Verwendung lipophiler Gelgrundlagen oder von Mikroemulsionen ist möglich.

Puder enthalten pulverförmige Zusatzstoffe wie Stärke, Stearate, Siliciumdioxid, Ton, Magnesiumcarbonat, Talk, Cellulose, Zinkoxid und insbesondere Lactose.

Allen Zubereitungen können Stabilisatoren, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Feuchthaltemittel, Rückfetter, Lösungsmittel oder Hilfsstoffe zur Verbesserung von Penetration und Wirksamkeit zugesetzt werden.

36 19 030

Beispiele von Penetrationsverbesserern sind Propylenglykol, Polyethylenglykol, Dimethylsulfoxid, Decylmethylsulfoxid, Azone, N-Methyl-pyrrolidon, Diethyltoluamid, Ethanol, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Ölsäure und seine Ester, mittelkettige Triglyceride, Dimethylisobornol, 2-Octyldodecanol, verzweigte Fettsäureester, Benzylalkohol, Harnstoff, Salicylate und Tenside.

- 5 Soweit es sich um Tiere handelt, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Erfindung wie im folgenden erläutert auszuführen.

Erfindungsgemäße topische Zubereitungen, die sowohl auf nasse wie trockene Tiere aufgetragen werden können, sind dadurch gekennzeichnet, daß sie

- 10 a) 0,1—20%, vorzugsweise 0,1—5%, eines Wirkstoffs der Formel I;
 b) 1—40% vorzugsweise 1—20%, eines wasserlöslichen Gel- oder Lack-bildenden Polymers,
 c) 40—98%, vorzugsweise 60—90%, eines organischen, wassermischbaren Lösungsmittel, das schneller verdunstet als Wasser und in dem sich das Polymer nicht löst,
 15 c) 0,1—10%, verschiedener Additiva, z. B. Weichmacher, Suspendierungsmittel, Antioxydantien, Sprengmittel, Farbstoffe etc.

enthalten.

- Zur Herstellung der Zubereitungen werden an sich bekannte Polymere oder deren Salze in einem Lösungsmittel suspendiert, in dem sie nicht löslich sind. Die Polymeren verquellen dagegen in Wasser zu einem Gel. Der
 20 Wirkstoff wird in dem Lösungsmittel entweder suspendiert oder gelöst. Das Lösungsmittel muß mit Wasser mischbar sein und schneller als Wasser verdunsten können. Der Suspension können die üblichen Formulierungsmittel zugesetzt werden, um eine leicht aufschüttelbare oder homogene Suspension sicherzustellen. Ein Weichmacherzusatz kann ebenfalls erwünscht sein, um den sich bildenden Film später elastisch zu halten.

- Wird eine solche Suspension auf ein nasses Tier gegossen oder gesprüht, so verquillt das Polymer mit dem
 25 Verdunsten des Lösungsmittels zu einem Gel, das zu einer lack- oder Filmschicht austrocknet und dabei den Wirkstoff inkorporiert. Diese Schicht bleibt lange Zeit auf dem Haarkleid haften und wird durch Regengüsse oder ein Dippbad nur langsam — nach und nach — abgewaschen.

- Die Suspension wird im etwa gleichen Verhältnis mit Wasser verdünnt. Sie ist dann noch niedrigviskos, das Polymer noch nicht verquollen, so daß sie sich mit den üblichen Geräten mühelos applizieren läßt. Auch hier
 30 bildet sich nach dem Verdunsten des Lösungsmittels ein Gel und später ein Film aus, wie bereits oben beschrieben.

Als Gel- und Filmbildner kommen alle makromolekularen Verbindungen in Frage, die sich in dem wassermischbaren, organischen Lösungsmittel nicht lösen und nach Mischen mit Wasser zu einem Gel verquellen, das nach dem Trocknen eine Art Film gibt.

- 35 Folgt man einer Einteilung der makromolekularen Hilfsstoffe, wie z. B. von Keipert et al. in Die Pharmazie 28, 145—183 (1973) beschrieben, so kommen vor allem ionische Makromoleküle in deren Salzform zur Anwendung. Dies sind unter anderem Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylpektinsemiglykolat, Alginsäure und Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, arabisches Gummi, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi.

- 40 Amphotere Makromoleküle wie Protein-Derivate, z. B. Gelatine sind ebenso geeignet wie nichtionische Polymere z. B. Methylcellulose, andere Cellulose-Derivate und lösliche Stärken, die obige Anforderungen erfüllen.

Als Lösungsmittel sind alle mit Wasser mischbaren Flüssigkeiten geeignet, die das Makromolekül nicht lösen und schneller verdunsten als Wasser.

- 45 In Betracht kommen z. B. Alkanole wie Ethanol und Isopropylalkohol; Ketone wie Aceton, Methyläthylketon, Glykolether wie Ethylenglykolmonomethylether oder -äthylether.

Es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

Als weitere Hilfsmittel sind geeignet:

- 50 a) Substanzen, die die Suspension stabilisieren können, z. B. kolloidale Kieselsäure, Montmorillonite u. a.
 b) Tenside (beinhaltet Emulgatoren und Netzmittel), z. B.
 1. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono-Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz;
 55 2. kationaktive, wie Cetyltrimethylammoniumchlorid;
 3. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;
 4. nicht ionogene, z. B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether.
 c) Stabilisatoren zur Verhinderung des bei einigen Wirkstoffen eintretenden chemischen Abbaues wie
 60 Antioxydation, z. B. Tocopherole, Butylhydroxyanisol.
 d) Weichmacher für die Elastizität der Filmbildner, z. B. Glycerin, Propylenglykol.

- Für die Anwendung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen zur Schistosomen-Prophylaxe am Menschen kommen bevorzugt als Anwendungsformen alle in der Dermatologie und Kosmetik üblichen Formulierungen in Betracht. Besonders zu erwähnen sind solche, die nach Auftragen auf die Haut bei Kontakt mit
 65 Wasser nicht gleich abgewaschen werden, also solche, die filmbildende oder wasserabweisende Zusatzstoffe enthalten. Formulierungen dieser Art sind z. B. Lösungen, Sprays, Lotionen, Salben (hier sowohl Emulsionssalben als auch Suspensionssalben, Stifte analog Insekten-Repellent-Stifte).

36 19 030

1. Beispiel für einen Stift

Zusammensetzung

1) Praziquantel	0,2 g	5
2) Bienenwachs	13,0 g	
3) Vaseline	6,0 g	
4) Cetylalkohol	4,0 g	
5) Wollwachs	3,0 g	
6) Isopropylmyristat	9,0 g	10
7) Rizinusöl	64,8 g	
	<u>100,0 g</u>	

Herstellung

Die Substanzen werden eingewogen und bei ca. 70°C unter Rühren geschmolzen. Die Schmelze wird in entsprechenden Formen (Stifte) gegossen und auf Raumtemperatur abgekühlt. 15

2. Beispiel einer Schutzsalbe

Zusammensetzung

1) Praziquantel	0,5 g	
2) niedermolekulares Acrylharz	5,0 g	
3) Wasser demin.	71,5 g	25
4) Ammoniak	1,5 g	
5) Wollwachsalkohol	9,0 g	
6) Tween 81®	1,0 g	
7) Paraffin flüssig	11,5 g	
	<u>100,0 g</u>	30

Herstellung

- Die Substanzen 1, 5, 6, 7 auf 65°C unter Rühren erwärmen.
- Die Substanzen 2 und 3 (wässrige Phase) auf 65°C erwärmen.
- b in a unter starkem Rühren einarbeiten.
- c unter starkem Rühren den Ammoniak zufügen und unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen.

3. Beispiel eines filmbildenden Konzentrates

Zusammensetzung

1) Praziquantel	5,0 g	
2) Natriumalginat	10,0 g	
3) nichtionischer Emulgator	2,0 g	
4) kolloidale Kieselsäure	2,0 g	45
5) Isopropanol ad 100 ml	81,0 g	
	<u>100,0 g</u>	

Herstellung

Praziquantel wird unter Rühren in 3 und 5 gelöst. In die Lösung werden 2 und 4 eingetragen und homogenisiert. Vor Gebrauch wird diese Suspension aufgeschüttelt und mit Wasser 1 + 9 verdünnt. Es bildet sich ein Gel, das nach dem Trocknen einen elastischen Film auf der Haut bildet, der längere Zeit auch bei Wasserkontakt haftet. 50

4. Beispiel einer Lösung

Zusammensetzung

1) Praziquantel	0,7 g	
2) Poly(methylvinylether/ maleinsäuremonoalkylester)	3,0 g	60
3) Isopropanol	96,3 g	
	<u>100,0 g</u>	

Herstellung

Die Lösung kann auf die Haut aufgetragen werden. Nach dem Trocknen bildet sich ein wirkstoffhaltiger Film auf der Haut. 65

36 19 030

5. Beispiel für eine Spray-Formulierung

Die Lösung aus Beispiel 4 wird mit Propan/Butan als Treibgas im Verhältnis 1 + 2 in geeignete Aerosoldosen abgefüllt.

- Den erfindungsgemäßen Zubereitungen können auch spreitende Öle zugesetzt werden.
Unter spreitenden Ölen werden solche öligen Flüssigkeiten verstanden, die sich auf der Haut besonders gut verteilen. Sie sind als solche in der Kosmetik bekannt. Nach einem Vorschlag von R. Reymers, Pharm. Ind. 32, 577 (1970) können sie z. B. durch ihre Oberflächenspannung gegen Luft charakterisiert werden, die danach weniger als 30 dyn/cm betragen sollte.

- Als Spreitmittel kommen besonders die folgenden Substanzen in Betracht:

Silikonöle verschiedener Viskosität

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyl-adipate, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolphelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen C₁₆—C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂—C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u. a.

- Triglyceride wie Capryl/Caprinsäuretriglycerid, Triglyceridgemische mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈—C₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter und ungesättigter evtl. auch hydroxylgruppenhaltige Fettsäuren, Monodiglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren und andere. Fettsäuren wie z. B. Ölsäure.

Besonders gut geeignete spreitende Öle sind die folgenden:

Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge

- C₁₂—C₁₈, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett.

Prüfung auf infektionsverhindernde Wirkung von Praziquantel bei dermalen Gabe.

Beispiel 1

- Formulierung: ethanolische Lösung
Dosierung: 1, 0,5, 0,25, 0,125, 0%
Testobjekt: Zerkarien von Schistosoma mansoni
Versuchstier: Maus (CF spf, 9)
Infektion: Die Tiere werden mit Avertan (2,5% in 0,9% NaCl, ip) narkotisiert und ihre Schwänze 30 min in Zerkariensuspension (200 Stück) getaucht.
Tierzahl pro Gruppe: 10
Testverfahren/ Perfusion am 47. Tag nach der Infektion, Zählen der Schistosomen, die sich entwickelt haben.

- Durch Eintauchen von Mäuseschwänzen in ethanolische Praziquantel-Lösung werden die Tiere gegen eine folgende Infektion mit Zerkarien von S. mansoni geschützt. Nach Tauchen in 0,125% Praziquantel und anschließendem 30-minütigen Baden des Schwanzes in Wasser ging keine Zerkarie am folgenden Tag an.
Ergebnis: siehe Tabelle 1

Beispiel 2

Eintauchen des Mäuseschwanzes in die ethanolische Praziquantel-Lösung für 30 s, dann 15 s abtropfen lassen und Schwanz 40—45 s warm trocknen (Föhnen).
Sonstige Versuchsbedingungen wie Beispiel 1.

- Die Tiere werden 7 Tage nach Behandlung narkotisiert und wie oben infiziert. Die Schwänze wurden nicht gewässert.

Vergingen zwischen Behandlung und Infektion 7 Tage, so ergab das Eintauchen der Mäuseschwänze in 0,125% Praziquantel-Lösung immer noch einen Schutz von 99% gegen eine Zerkarieninfektion.
Ergebnis: siehe Tabelle 1

36 19 030

Tabelle 1:
Ergebnisse

		% Präziquantel in Ethanol				
		1	0.5	0.25	0.125	0
Beispiel 1	Anzahl infizierte/ nicht infizierte Tiere	9/9	10/10	10/10	10/10	9/9
Schwänze gewässert Infektion nach 1 Tag	Anzahl Schistosomen/ Tier	0	0	0	0	13.1 ± 7,8
Beispiel 2	Anzahl infizierte/ nicht infizierte Tiere	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
Infektion nach 7 Tagen	Anzahl Schistosomen/ Tier	0	0	0	0.1	10.7 ± 6,6

- Leerseite -